

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/020294 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 35/78,
C07D 521/00, C07J 1/00, 71/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09609

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. August 2002 (28.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 41 937.6 28. August 2001 (28.08.2001) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SCHMIDT, Alfred [DE/DE]; Siebenschön 17,
22529 Hamburg (DE). WIELAND, Heinrich [DE/DE]; In
der Wiehre 13, 79271 St. Peter (DE).

(74) Anwälte: PRÜFER, Lutz, H. usw.; Prüfer & Partner GbR,
Harthausen Strasse 25d, 81545 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

BEST AVAILABLE COPY



WO 03/020294 A1

(54) Title: AROMATASE MARKING

(54) Bezeichnung: MARKIERUNG DER AROMATASE

(57) Abstract: The invention relates to compounds having an inhibiting effect in relation to aromatase enzyme and at least one detectable group. Said compounds are particularly suitable for medical diagnosis and/or therapy, especially of tumor diseases and more particularly breast tumors.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen beschrieben, die eine gegenüber dem Aromatase-Enzym inhibierende Wirkung ausüben mindestens eine detektierbare Gruppe aufweisen. Solche Verbindungen eignen sich ausgezeichnet zur medizinischen Diagnostik und/oder zur Therapie, insbesondere bei Tumorerkrankungen und vor allem beim Brusttumor.

Markierung der Aromatase

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen, die sehr gut geeignet sind zum Einsatz in der Diagnostik und bei Bedarf, wahlweise ergänzend, zum Einsatz in der Therapie von Krankheits-relevanten Zuständen, insbesondere bei Tumorerkrankungen.

Es ist bekannt, Tumore über detektierbare Marker diagnostisch nachzuweisen und ggf. eine selektive Anreicherung von mit Radionukliden markierten Verbindungen im Tumorgewebe therapeutisch zu nutzen. Dieser Stand der Technik wird im Folgenden am Beispiel des Brusttumors weiter erläutert.

In der US 6,238,644 wird davon ausgegangen, dass radioaktives Jod (^{125}J oder ^{131}J) von Brusttumorzellen verstärkt aufgenommen wird. Es wurde beobachtet, dass bei Gabe von Hormonen die Jodaufnahme in die neoplastischen Zellen verstärkt und in Thyroiddrüsenzellen vermindert wird, wodurch die Selektivität verbessert wird.

In der US 4,938,948 wird vorgeschlagen, für eine bildliche Darstellung (Imaging) des Brusttumors monoklonale Antikörper einzusetzen, die mit NMR detektierbaren Substanzen oder mit radioaktiven Isotopen markiert sind.

Die EP 700 930 A1 beschreibt ein spezielles Peptid mit hoher Affinität gegenüber Brusttumoren, wobei das Peptid zur Diagnose und Therapie mit radioaktiven Isotopen modifiziert ist.

Die US-6,096,874 schlägt für das Brusttumor-Imaging, also für diagnostische Zwecke, Tamoxifenderivate vor, die eine radioaktive Isotopenmarkierung aufweisen.

Die US 4,888,163 beschreibt einen mit Radioisotopen markierten Antikörper, der zum Brusttumor-Imaging gegen Östriol-3-Sulfat gerichtet ist.

Schließlich beschreibt die WO 9 632 968 A Verbindungen, die sich von einer Benzamidstruktur ableiten und mit Radioisotopen

markiert sind. Die Verbindungen weisen eine hohe Affinität gegenüber dem Sigmarezeptor auf, der vermehrt an den Zelloberflächen von Tumorzellen, u.a. beim Brusttumor, vorkommt.

In der Praxis wird jedoch nach wie vor die Mammographie, an die sich in der Regel eine Biopsie zur Verifizierung und zur Differenzierung zwischen Tumor und Nicht-Tumor, anschließt, als diagnostische Methode angewandt. Es kann davon ausgegangen werden, dass allein in Deutschland mehrere Millionen Mammographien jährlich durchgeführt werden, wonach zur weiteren Abklärung in der Regel jede 30. bis 50. Patientin einer Biopsie unterworfen werden muss, um schließlich bei einem Bruchteil dieser Gruppe zur Diagnose eines Brusttumors zu gelangen. Die sich anschließenden therapeutischen Ansätze basieren üblicher Weise auf radikalen chirurgischen Maßnahmen sowie auf der Anwendung einer Chemotherapie.

Aufgabe der Erfindung ist es, die diagnostischen und ggf. therapeutischen Möglichkeiten zur Tumorerkennung und -behandlung, insbesondere beim Brusttumor, zu erweitern und zu verbessern.

Dies wird erreicht durch Bereitstellung einer Verbindung, die eine gegenüber dem Aromatase-Enzym inhibierende Wirkung ausübt und gleichzeitig mindestens eine detektierbare Gruppe aufweist.

Die Aromatase, die durch die erfindungsgemäße Verbindung inhibiert wird, ist ein Cytochrom-P450-Enzym und spielt eine zentrale Rolle bei der extragonadalen Biosynthese von Östrogenen wie Östradiol, Östron und Östrol. Aromataseinhibitoren, die erfindungsgemäß einsetzbar sind, sind - ohne detektierbare Gruppe - zwar in einer Vielzahl von Verbindungen bekannt, jedoch nur im Zusammenhang mit therapeutischen Ansätzen zur Behandlung Östrogen-abhängiger Krankheiten wie dem Brusttumor. Bei diesen herkömmlichen therapeutischen Ansätzen beruhte die therapeutische Wirkung allein auf der Hemmung des Aromatase-

Enzyms. Die Einführung einer detektierbaren Gruppe wurde nicht in Betracht gezogen. Davon unterscheidet sich das erfindungsgemäße Konzept, solche Verbindungen zur Diagnostik und insbesondere zum Tumor-Imaging nutzbar zu machen und bei Bedarf einen zusätzlichen therapeutischen Effekt zu erzielen.

Durch die Bindung einer oder mehrerer detektierbarer Gruppen an einen Aromatase-Inhibitor werden erfindungsgemäß überraschende Vorteile erzielt. Zum einen kann eine erhöhte Aromatase-Aktivität einen frühzeitig auftretenden Faktor bei der Tumorentstehung darstellen, was für eine erwünschte Frühdiagnose abnormaler oder krankhafter Zustände sehr wertvoll ist. Da die Östrogenversorgung des Tumors überwiegend auf lokaler Synthese beruht, ist das Aromataseenzym im Tumor angereichert. Darüber hinaus induziert das Tumorgewebe in seiner Umgebung eine verstärkte Bildung der Aromatase, so dass sich der Tumor und seine Umgebung durch wesentlich mehr Aromatasemoleküle auszeichnen als das umgebende gesunde Gewebe. Darüber hinaus lässt das erfindungsgemäße Konzept eine zweifach kombinierte Strategie zu, wobei die gewünschte Strategie durch die variierbare Wahl der detektierbaren Gruppe gesteuert werden kann. So erlaubt es die Wahl der an den Aromatase-Inhibitor gebundenen, detektierbaren Gruppe, den Einsatz der Verbindung für diagnostische Zwecke mit dem Konzept einer Radiotherapie bzw. Bestrahlungstherapie zu kombinieren, während gleichzeitig eine Krankheits- und insbesondere Tumor-hemmende Wirkung durch den Aromatase-Inhibitor selbst ausgenutzt werden kann.

In einem weiteren Gegenstand stellt die Erfindung ferner eine Verbindung zur Verfügung, die eine gegenüber dem Aromatase-Enzym inhibierende Wirkung ausübt und mit Jod, Bor und/oder einer Metall-chelatisierenden Gruppe oder mit einer Jod-, Bor- oder Metall-Chelat-haltigen Struktureinheit derivatisiert ist. Zur Abgrenzung gegenüber dem Stand der Technik ist hiervon eine spezielle Verbindung ausgenommen, die in der

EP 342 665 A1 beschrieben ist und ein Jod-Derivat der mikrobiologisch hergestellten Substanz TAN-931 darstellt. Diese spezielle Verbindung wird jedoch lediglich zum Zweck einer therapeutischen Anwendung aufgrund der inhibitorischen Wirkung der Verbindung selbst vorgeschlagen. Die Dokumente EP 775 931 A1 und EP 265 119 A1 offenbaren ebenfalls spezielle Verbindungen mit Anti-Aromatase-Wirkung, die neben anderen breiten Variationsmöglichkeiten Halogen-substituiert sein können, ohne jedoch speziell eine Jod-Derivatisierung zu nennen. Auch dort geht es lediglich um einen therapeutischen Ansatz aufgrund der der Verbindung eigenen inhibitorischen Wirkung.

Diese Verbindung mit gegenüber der Aromatase inhibierender Wirkung, die mit Jod, Bor und/oder einer Metall-chelatisierenden Gruppe oder einer Jod-, Bor- oder Metall-Chelat-haltigen Struktureinheit derivatisiert ist, ist von außerordentlich großem Nutzen, weil diese Verbindungen nicht-radioaktive Vorläufer darstellen und je nach Wunsch zu einem beliebigen Zeitpunkt vor, vorzugsweise unmittelbar vor der Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen für diagnostische und/oder therapeutische Zwecke leicht in die eine entsprechende detektierbare Gruppe aufweisende Verbindung umgewandelt werden kann.

Die Erfindung und ihre Merkmale sowie deren bevorzugte Ausführungsformen werden nachfolgend näher beschrieben.

Als für die Erfindung geeignete Verbindungen mit Aromatase-inhibierender Wirkung werden geeigneter Weise solche ausgewählt, mit denen eine stabile und relativ lang anhaltende Anreicherung im gewünschten Zielgewebe erreicht wird, in dem das Aromatase-Enzym vorliegt. Zu diesem Zweck sind insbesondere solche Aromatase-Inhibitoren bevorzugt, die eine irreversibel inhibierende Wirkung gegenüber dem Aromatase-Enzym ausüben. Zu diesen irreversibel inhibierenden Verbindungen zählen vor allem die so genannten Suizid-Inhibitoren bzw. -Substrate, die zu

einer besonders effizienten und anhaltend stabilen Anreicherung im gewünschten Zielgewebe führen.

Solche irreversiblen bzw. Suizid-Inhibitoren sind insbesondere aus der Gruppe der steroidal Aromatase-Inhibitoren auszuwählen, weshalb diese Klasse von Verbindungen im Rahmen der Erfindung besonders bevorzugt zum Einsatz kommt.

Einzelne Verbindungsbeispiele steroidal Aromatase-Inhibitoren, an die wie unten beschrieben die detektierbare Gruppe zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen Verbindung zu binden bzw. zu koppeln ist, werden nachfolgend aufgeführt:

4-Hydroxyandrost-4-en-3,17-dion (Formestan und Lentaron),
6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (Exemestan),
10-(2-Propynyl)estr-4-en-3,17-dion (MDL 18962)
7 alpha substituierte Androstendion-Derivate
1,4,6-androstatriene-3,17-dion (ATD)
10-Oxiran- und 10-Thiirane substituierte Androgene
10-Propargylestr-4-ene-3,17-dione
10-propargylestr-4-ene-3,17-propionate 10-(2-propynyl)-Derivat
13-retro-Antiprogesterone
14 alpha-hydroxy-4-androstene-3,6,17-trione (14 alpha-OHAT)
16- oder 19-substituierte Androst-4-ene
19-(Cyclopropylamino)-androst-4-en-3,17-dion
19-(Ethyldithio)-androst-4-ene-3,17-dione (ORG 30958)
19-Oxiranyl- and 19-Thiiranyl-Steroide
19-Thiomethyl- and 19-Azido-androstenedion
1-Methyl-androsta-1,4-diene-3,17-dione (Atamestan)
2,2-Dimethyl-4-hydroxy-4-androstene-3,17-dion
3 alpha-methoxyandrost-4-ene-6,17-dione
3 beta-hydroxyandrost-4-en-6-one-Derivate
3-Deoxyandrogen-19-Oxygenierderivate von 3-oxo-17 beta-carboxamido-Steroide
4-(Phenylthio)-4-androstene-3,17-dion
4-(Thio-substituiertes)-4-androstene-3,17-dion

4-Acetoxy-4-androsten-3,17-dion
4-Aminoandrostenedion
4-Androstene-3,6,17-trion
4-Hydroxyandrostenedion (4-OHA, CGP 32349)
4-Methoxy-4-androstene-3,17-dion
4-Oxygenierte Androst-5-en-17-one und deren 7-oxo-Derivate
4-Thiosubstituierte Derivate von 4-Androsten-3,17-dion
4-Thiosubstituierte-4-androsten-3,17-dion-Derivate
5 alpha-Dihydronorethindron (ein Metabolit von Norethindron)
5 alpha-reduzierte C19-Steroide
5 alpha-Androstan-17-ones mit oder ohne eine Carbonylfunktion an C-3 und/oder C-6
6 alpha,7 alpha-Cyclopropanderivate von Androst-4-en
6 alpha-Fluorotestosteron
6 beta-Propynyl-substituierte Steroide
6,7-Aziridinylderivat und verwandte Verbindungen
6-Alkylanaloga von delta 1,4,6-Androgenen
6-Alkylanaloga of delta 4,6-Androgenen
6-Alkyl- und 6-Arylandrost-4-en-3,17-dione
6-Alkylandrost-4-en-3,17-dione von 7 alpha- and 7 beta-arylaliphatisch-substituierten Androst-4-en-3,17-dionen
6-Alkylandrosta-4,6-dien-3,17-dione und deren 1,4,6-trien-Analoga
6-Alkyl-substituierte Androgene
6-Phenylaliphatisch-substituierte C19-Steroide mit 1,4-dien-, 4,6-dien- oder 1,4,6-trien-Struktur
6-Bromoandrostenedion
6-Hydroximinoandrostenedion
6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)
6-Methylenandrosta-1,4-dien-3,17-dion (FCE 24304)
6-Phenylaliphatisch-substituierte Androst-4-en-3,17-dione
6-substituierte Androst-4-en-Analoga
7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion
7 alpha-substituierte Androsta-1,4-dien-3,17-dione
7 alpha-substituierte Androstenedione
7 alpha-(4'-Amino)phenylthio-4-androsten-3,17-dion

7

7 alpha-arylaliphatische Androsta-1,4-dien-3,17-dione
 7 alpha-substituierte Androstenedione
 7 substituierte 4,6-Androstadien-3,17-dione
 7 substituierte Steroide
 Androst-4-en-3,6-dionderivative
 Androst-5-ene-7,17-dion 19-nor- und 5 beta,6 beta-epoxy-
 Derivative
 A-or B-ring-substituierte Derivative von Androst-4-en-3,6,17-
 trion
 A-ring verbrückte Steroid
 Bromoacetoxy 4-androsten-3-one
 delta 1,4,6-Androgene
 delta 4,6-Androgene
 epimere 6-Hydroperoxyandrostendione
 estr-4-ene-3, 17-dion (MDL 18 962),
 estr-4-ene-3,6,17-trione
 Flavonoide
 RU486

Die bevorzugte irreversible Hemmung ergibt sich häufig, wenn die erfindungsgemäße Verbindung neben der detektierbaren Gruppe ein Molekülgerüst aufweist, das sich von Androst-4-en, Androst-5-en, Androsta-1,4-dien- oder Androsta-1,4,6-trien mit 3,17-Dion-, -6,17-Dion-, -7,17-Dion, -3,6,17-trion oder -4,7,17,19-tetraon-Gruppe sowie den Derivaten und Analoga der genannten Grundstrukturen ableitet. Als geeignete Derivate der genannten Grundstrukturen eignen sich z.B. folgende Derivatisierungsarten: 4-, 14- oder 19-Hydroxy-, 16 α -Halogen (wobei Halogen gleich Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet), 4-Halogen-Niedrigalkylthio- (wobei Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod und Niedrigalkyl eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, z.B. Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, bedeuten), 17 α -Ethinyl-, 6-Oxo-, 19-Nor-, 19-Oxo-, 19-Acetylenyl-, 4 β ,5 β -Epoxy-, 5 β ,6 β -Epoxy- sowie beliebige Kombinationen der genannten Derivatisierungsarten zur Bereitstellung entsprechender Derivate und Analoga.

Als spezielle Beispiele für geeignete Suizid-Inhibitoren bzw. -Substrate, die zur Anbindung bzw. Ankopplung der detektierbaren Gruppe für die Bereitstellung der erfindungsgemäßen Verbindung geeignet sind, können folgende Basisverbindungen genannt werden (Literaturstellen zur Beschreibung der jeweiligen Verbindungen sowie zu deren Erhalt werden in Klammern angegeben):

6-oxo-Androstendion und 19-substituierte Analoga, insbesondere das 4 β ,5 β -Epoxy-19-oxo-Derivat (M. Numazawa in *Jakugaku Zasshi* 118(12), S. 539-553 (1998));

Androst-5-en-7,17-dion und das 19-Nor-Analoga (M. Numazawa und M. Tachibana in *Steroids* 62(7), S. 516-522 (1997));

5 β ,6 β -Epoxy-androsta-4,7,17,19-tetraon (M. Numazawa und M. Tachibana in *Biol. Pharm. Bull.* 20(5), S. 490-495 (1997));

4-Hydroxy-androsten-dion (M. Dowsett et al. in *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 56(1-6 Spec. Nr.), S. 145-150 (1996));

Norethindron (NET, 17 α -Ethinyl-19-nor-testosteron) und 5 α -Dihydronorethindron (T. Yamamoto et al. in *Eur. J. Endocrinol.* 130(6), S. 634-640 (1994));

14 α -Hydroxy-4-androsten-3,6,17-trion und 4-Hydroxy-androstendion (J. Kitawaki et al. in *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 44(4-6), S. 667-670 (1993));

Androst-5-en-7,17-dion sowie deren 19-Hydroxy-Derivate (M. Numazawa et al. in *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 186(1), S. 32-39 (1992));

4-[(Fluoromethyl)thio]- und 4-[(Chloromethyl)thio]-androsten-dion (D. Lesuisse et al. in *J. Med. Chem.* 35(9), S. 1588-1597 (1992));

19-Acetylenyl-androstendion (G.T. Griffing et al. in *Am. J. Med. Sci.* 298(2), S. 83-88 (1989));

4-Hydroxy-4-androsten-3,17-dion, 4-Androsten-3,6,17-dion, 1,4,6-Androsten-3,17-dion, 1,4-Androsten-3,17-dion und Testolacton (D.F. Covey und W.F. Hood in *Cancer Res.* 42(8 Suppl.), S. 3327s-3333s (1982));

17 α -Ethinyl-19-nor-testosteron (Y. Osawa et al. in *Science* 215(4537), S. 1249-1251 (1982));

16 α -Halogen-androgene (wobei Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet) (A.M. Brodi in Cancer Res. 42(8 Suppl.),, S. 3312s-3314s (1982)).

Die an die erfindungsgemäßen Verbindung gebundene bzw. gekoppelte detektierbare Gruppe ist eine Markierungsgruppe, die über geeignete einzelne oder mehrere physikalische oder physikochemische Methoden nachweisbar ist. Die Markierungsgruppe ist insbesondere eine solche, die eine Detektion erlaubt, selbst wenn sie im Körper eines Patienten vorliegt. Die Detektion erfolgt dann speziell durch die unten näher beschriebenen Bildgebungs- oder spektroskopischen Verfahren. In einer bevorzugten Ausführungsform weist die detektierbare Gruppe gleichzeitig eine therapeutische Wirkung auf.

Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung der detektierbaren Gruppe besteht in Form einer radioaktiven Gruppe. In diesem Fall kann die erfindungsgemäße Verbindung sowohl diagnostisch über den Nachweis der detektierbaren Gruppe, als auch therapeutisch über geeignet einzusetzende Radionuklide, die mit den diagnostisch eingesetzten Radionukliden identisch oder davon verschieden sein können, eingesetzt werden. Die radioaktive Gruppe ist z.B. ein Isotop, welches aus der Gruppe der radioaktiven Jodisotope oder der radioaktiven Metallisotope ausgewählt ist, z.B. ^{123}J , ^{125}J , ^{131}J , ^{18}F , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{188}Re , ^{56}Fe , ^{55}Mn , ^{201}Ta , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{157}Gd , ^{211}At .

Für diagnostische Anwendungen ist das radioaktive Isotop geeigneter Weise ein Gamma-emittierender Strahler, z.B. ^{123}J , ^{125}J , ^{18}F , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{111}In und $^{99\text{m}}\text{Tc}$, wohingegen für therapeutische Anwendungen vorzugsweise Teilchen-emittierende Strahler wie α und/oder insbesondere e-emittierende Isotope, z.B. ^{131}J , ^{90}Y , ^{211}At , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{212}Pb und ^{212}Bi eingesetzt werden. Die Isotope können auch sowohl Teilchen-emittierende als auch nicht-Teilchen-emittierende Strahler sein, z.B. α - oder β -emittierende und/oder γ -emittierende Strahler.

Die detektierbare Gruppe kann auch eine in eine radioaktive Gruppe aktivierbare Gruppe sein. In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die detektierbare Gruppe einen Bor-Rest oder eine Bor-haltige Struktureinheit wie z.B. ein Boroxo-, Borat- oder Borsäureester-Rest, wobei die Detektion und ggf. therapeutische Wirkung aktiviert werden kann durch Neutroneneinstrahlung, die Bor bzw. die Borverbindung in einen α -Strahler verwandelt.

Eine weitere mögliche Ausgestaltung zur Bereitstellung der detektierbaren Gruppe in der erfindungsgemäßen Verbindung besteht darin, dass die detektierbare Gruppe ein magnetisch aktives Isotop umfasst. Ein solches magnetisch aktives Isotop ist z.B. durch die NMR-Methode detektierbar. Beispiele solcher magnetisch aktiver Isotope sind: z.B. ^{13}C , ^{17}O , ^2H , ^7Li , ^{23}Na , ^{35}Cl und ^{87}Rb . Im Fall des Einsatzes einer magnetisch detektierbaren Gruppe kann die erfindungsgemäße Verbindung zusammen mit Kontrast-verstärkenden Mitteln, z.B. organischen Chelaten von Gadolinum in geeignetem Oxidationszustand, eingesetzt werden.

Eine weitere mögliche Ausgestaltung der detektierbaren Gruppe besteht darin, dass die detektierbare Gruppe eine durch Elektronenspinresonanz (ESR) detektierbare Gruppe ist. Eine solche ESR-detektierbare Substanz ist z.B. eine Gruppe mit paramagnetischen Metallzentren wie Va(IV) , Mn(II) , Cu(II) , Cr(III) , Gd(III) , Fe(II) oder Fe(III) , Ti(III) sowie stabile organische Radikale, z.B. organische Nitroxo-Verbindungen, Derivate des Oxazolidins, des Piperidins oder des Pyrrolidins, die als so genannte Spin-Sonden bekannt sind (s. z.B. Chem. Unserer Zeit 9, S. 18-24 und S. 43-49 (1975), Angew. Chem. 96, S. 171-246 (1984) und Chimia 40, S. 111-123 (1986)).

Zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen Verbindung wird mindestens eine solche detektierbare Gruppe an die oben beschriebene Verbindung mit Aromatase-Inhibitorwirkung gebunden bzw. gekoppelt. Die Bindung bzw. Kopplung kann kovalent, ionisch

oder eine Komplexbildung sein. Die Bindung bzw. Kopplung der mindestens einen detektierbaren Gruppe sollte so durchgeführt werden, dass die inhibitorische Wirkung gegenüber dem Aromataseenzym nicht beeinträchtigt wird oder verloren geht. Es ist jedoch ohne weiteres möglich, solche Verbindungen auszuwählen, die nach der Anbindung bzw. Kopplung der mindestens einen detektierbaren Gruppe noch die inhibitorische Wirkung gegenüber dem Aromataseenzym aufweisen. Eine entsprechende Auswahl ist leicht möglich durch eine im Stand der Technik bekannte, geeignete Methode zur Bestimmung der Hemmung des Aromataseenzyms, wie z.B. der von E.A. Thompson und P.K. Siiteri in J. Biol. Chem. 249, S. 5364 ff. (1994) beschriebene In-Vitro-Test.

Geeignete Verfahren zur Modifizierung bzw. Derivatisierung der o.g. Basisverbindungen zur Anbindung bzw. Ankopplung der gewünschten detektierbaren Gruppe sind dem Fachmann gut bekannt. Beispiele für grundsätzlich geeignete Synthesewege sind unter anderem folgende, wobei analog zu den in den Klammern angegebenen Literaturstellen verfahren werden kann:

Substitutionsreaktionen an der gewünschten C-Position des Steroid-Kerngerüsts sowie lineare Konjugationen an den A, B, C und/oder D-Ringen des Steroid-Kerngerüsts über geeignete Grignard- oder Organometall-Reaktionen (siehe z.B. P.K. Li und R.W. Brueggemeier in J. Med. Chem. 33(1), S. 101-105 (1990)); Halogenierung an gewünschten Positionen am Steroid-Grundgerüst (s. z.B. S.N. Perkins et al. in Carcinogenesis 18(5), S. 989-994 (1997));

Jodierung von Carbonylgruppen des Steroid-Grundgerüsts (s. z.B. M.A. Hassan und B.M. Shabsoug in Acta Pharm. Hung. 67(6), S. 263-266 (1997));

Acetylierung, Thioacetylierung und eine entsprechende Ankopplung von Metall-chelatisierenden Struktureinheiten am Steroid-Grundgerüst (s. z.B. G. Pouskouleli und I.S. Butler in Steroids 44(2), S. 123-136 (1984)).

Zur Bereitstellung der bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen die detektierbare Gruppe durch mindestens ein radioaktives Jodisotop und/oder mindestens ein Metallisotop definiert ist, ist folgende Vorgehensweise von besonderem praktischen Vorteil. Im Fall der radioaktiven Jodierung wird zunächst das entsprechende, nicht-radioaktive Halogenderivat zur Verfügung gestellt (wobei Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet), wonach das radioaktive Jod anschließend durch geeignete Substitutionsreaktion das nicht-radioaktive Halogen ersetzt. Im Fall des Einsatzes von Metallisotopen kommen mehrere Möglichkeiten in Frage. Erstens kann eine entsprechende Vorläufer-Verbindung bereitgestellt werden, die eine geeignete Aktivierungsgruppe aufweist, wobei die Aktivierungsgruppe anschließend leicht durch Austauschreaktion mit einem Radionuklid über eine elektrophile Substitution erfolgen kann. Bevorzugte Aktivierungsgruppen schließen z.B. eine Tributylzinn-, eine Trimethylsilyl-, eine t-Butyldimethylsilyl- und eine Jodgruppe ein. Eine zweite, gut geeignete Alternative besteht darin, eine Metall-chelatisierende Gruppe, z.B. Ethylendiamintetraacetat (EDTA), Diethylentriaminpentaacetat (DTPA), Diamintriacetate, 1,3-Diketone, an das Grundgerüst zu binden und das zuvor eingesetzte, nicht-radioaktive Metall-Gegenion, z.B. das Natrium- oder Kalium-Ion, durch das dann gewünschte Metallisotop über einfache Inkubationsschritte zu ersetzen. Eine weitere geeignete Methode zur Einführung des radioaktiven Metalls besteht darin, die Basisverbindung mit einem Metall-Peroxosalz (z.B. Natriumpertechnitat oder Natriumperrhenat) in Gegenwart eines Reduktionsmittels mit ausreichendem Redoxpotential, z.B. Zinnchlorid, in geeigneter Lösung umzusetzen. Die Radionuklide können auch eine Cluster-Struktureinheit bilden.

Die in einem weiteren Gegenstand der Erfindung zur Verfügung gestellten Verbindung mit gegenüber dem Aromataseenzym

inhibierender Wirkung zeichnet sich dadurch aus, dass sie mit Jod, Bor und/oder einer Metall-chelatisierenden Gruppe oder mit einem eine der genannten Gruppen enthaltenden Rest derivatisiert ist. Die so erhältliche, nicht-radioaktive Verbindung kann ausgezeichnet dazu genutzt werden, als Vorläuferverbindung auf einfache Weise in die entsprechend detektierbare Verbindung der Erfindung umgewandelt zu werden. So kann stabiles Jod mittels Austausch durch radioaktives Jod (z.B. ^{123}J , ^{125}J und/oder ^{131}J) ersetzt werden, Bor oder die Borverbindungsgruppe kann durch Neutronenbestrahlung in einen radioaktiven α -Strahler umgewandelt werden, und die Metall-chelatisierende Gruppe, die zuvor mit einem vorzugsweise monovalenten Gegen-Kation, z.B. Natrium, Kalium, Lithium, Ammonium oder dergleichen, verbunden ist, mit dem gewünschten radioaktiven Metallisotop umgesetzt werden. Die Synthese und ggf. Modifizierung der Basisverbindung mit inhibierender Wirkung gegenüber der Aromatase kann auf die gleiche oder auf analoge Weise wie oben beschrieben durchgeführt werden. Im übrigen gelten die obigen Beschreibungen hinsichtlich der direkt mit der detektierbaren Gruppe verbundenen Verbindung entsprechend.

Die oben beschriebenen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung eignen sich besonders zum Einsatz in der medizinischen Diagnostik von Säugetieren, insbesondere beim Menschen. Mit der erfindungsgemäßen Verbindung kann eine krankheitsbedingt erhöhte Menge des Aromatase-Enzyms oder eine verstärkte Aktivität desselben nachgewiesen werden. Besonders aussagekräftig ist in diesem Zusammenhang die Diagnostik Östrogen-abhängiger Krankheiten und von Tumor-Erkrankungen. Dies gilt insbesondere für Krankheitszustände, vor allem Tumor-Erkrankungen, der Brust, der Prostata, des Colons, der Niere, der Melanome, Gliomas, Neuroplastomas und dergleichen.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann aber, je nach Wunsch, auch generell zur Detektion der im Körper vorliegenden Aromatase über

die an die Verbindung gebundene detektierbare Gruppe eingesetzt werden.

Die diagnostische Bestimmung erfolgt dabei in geeigneter Weise auf der Basis eines auf die detektierbare Gruppe abgestimmten Bildgebungsverfahrens. Das mit der erfindungsgemäßen Verbindung markierte Zielgewebe, z.B. ein Aromatase-haltiges Gewebe oder ein Tumor, kann im Falle des Einsatzes eines Radioisotops als detektierbare Gruppe durch einen geeigneten Strahlendetektor, z.B. einen γ -Strahlendetektor, lokalisiert und detektiert werden. Ein geeignetes Verfahren ist beispielsweise die Szintigraphie, das γ -Scannen und der Einsatz einer γ -Kamera. Tomographische Bildgebungsverfahren wie die Computertomographie, die Einzelphotonenemissions-Computertomographie (SPECT) und die Positronen-Emissionstomographie (PET) können ebenso zur Verbesserung der Visualisierung eingesetzt werden. Magnetisch detektierbare Gruppen und ESR-detektierbare Gruppen sind ebenfalls über entsprechende, gut bekannte NMR- oder ESR-spektroskopische Untersuchungen oder Bildgebungsverfahren durchzuführen.

Ein besonders nützliches Anwendungsgebiet der erfindungsgemäßen, die detektierbare Gruppe aufweisenden Verbindung ist die medizinische Therapie, wobei die bereits oben im Zusammenhang mit der Diagnostik erwähnten Krankheiten, insbesondere die Tumorthherapie, in Betracht kommen. Dabei kann leicht eine vorteilhafte Kombination von Diagnostik und Therapie genutzt werden. Nach Lokalisierung des krankhaften Gewebes gemäß den oben beschriebenen diagnostischen Möglichkeiten ist ein therapeutischer Ansatz wesentlich selektiver und gezielter möglich, z.B. auf herkömmliche Weise durch lokalen chirurgischen Eingriff. Ein durch Bereitstellung der erfindungsgemäßen Verbindung ermöglichter, besonders nützlicher therapeutischer Ansatz erfolgt dadurch, dass als detektierbare Gruppe ein therapeutisch wirksames Radioisotop, z.B. ^{131}I , ^{90}Y , ^{211}At , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{212}Pb , ^{212}Bi oder dergleichen, eingesetzt wird, um die

radiotherapeutische Wirkung zu entfalten, während gleichzeitig der für die Aromatase-inhibierende Wirkung sorgende Teil der erfindungsgemäßen Verbindung einen zusätzlichen therapeutischen Effekt unter Hervorbringung einer synergistischen Wirkung erreicht wird.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann zur medizinischen Diagnostik und/oder medizinischen Therapie über eine dem Fachmann geläufige und je nach Anwendungsfall passende Applikationsart dem zu untersuchenden bzw. zu behandelnden Patienten zugeführt werden. Eine Vielzahl geeigneter Dosierformen sind dem Fachmann bekannt, z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln, beschichteten Tabletten, Lösungen oder Suspensionen, rektal in Form von Suppositorien, parenteral, z.B. intramuskulär oder durch intravenöse Injektion oder Infusion, sowie topisch durch geeignete Formulierungen wie als Salbe, Creme, Gel, Emulsion bzw. Lotio, Puder, Öl oder dergleichen. Die lokal topische Applikation auf die Haut ist dabei besonders bevorzugt, weil auf diese Weise wesentlich selektiver und gezielter in angemessenen Dosierungen eine gewünschte Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindung erfolgen kann. Die erfindungsgemäße Verbindung wird üblicher Weise zusammen mit geeigneten Trägern und/oder üblichen Zusatzstoffen eingesetzt, welche zu der jeweiligen Applikationsart passen. Feste Formulierungen enthalten z.B. Streckungsmittel wie Lactose, Dextrose, Saccharose, Cellulose, Stärke sowie deren Derivate; Gleitmittel wie Siliciumdioxid, Talk, Stearinsäure, Magnesium oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglykole; Bindemittel wie Stärkesubstanzen, Gummi Arabicum, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose und andere Cellulosederivate und/oder Polyvinylpyrrolidon; Disaggregationsmittel wie Stärke, Alginsäure, Alginate und/oder Natriumstärke-Glycolase; Farbstoffe; Süßstoffe; Wasserbenetzungsmittel wie Lecithin, Polysorbate, Laurylsulfate; sowie im Allgemeinen nicht toxische und pharmakologisch inaktive Substanzen, die in herkömmlichen pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden. Diese

pharmazeutischen Präparationen können auf bekannte Weise hergestellt werden, z.B. durch Vermischen, Granulieren, Tablettieren, Beschichten oder dergleichen. Flüssige Dispersionen zur oralen Verabreichung können Sirups, Emulsionen und Suspensionen sein. Sirups können als Träger z.B. Saccharose oder Saccharose in Verbindung mit Glycerin und/oder Mannitol und/oder Sorbitol enthalten. Suspensionen und Emulsionen können als Träger z.B. Agar, Natriumalginat, Pektin, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylalkohol enthalten. Suspensionen oder Lösungen für intramuskuläre Injektionen können als Träger z.B. steriles Wasser, Olivenöl, Ethyloleat, Glykole, wie z.B. Propylenglykol und bei Bedarf eine geringe Menge Lokalanästhetikum wie Lidocain enthalten. Die Lösungen zur intravenösen Injektion oder Infusion können als Träger z.B. steriles Wasser und insbesondere sterile, wässrige isotonische Salzlösungen enthalten. Die Suppositorien können als Träger z.B. Kakaobutter, Polyethylenglykol, ein oberflächenaktives Mittel, z.B. Polyoxyethylen/Sorbitan/Fettsäureester oder Lecithin enthalten. Für die topischen Formulierungen können als Träger z.B. pflanzliche Öle wie Mandelöl, Olivenöl, Erdnussöl, Pflanzenextrakte, ätherische Öle, Vitaminöle, Fette und fettähnliche Stoffe, Lipaide, Phosphatide, Kohlenwasserstoffe wie Paraffine, Vaseline, Lanolin, Wachse und dergleichen, Detergentien und weitere hautaktive Stoffe wie Lecithin, Wollfettalkohole, Carotin, Hautnährstoffe, Parfüm, kosmetische Stoffe, Alkohole, Glycerol, Glykole, Harnstoff, Talk, Konservierungsmittel, Sonnenschutzmittel, Farbstoffe wie Titanweiß und Zinkweiß, Antioxidantien usw. enthalten. Als Grundsubstanz dient im Allgemeinen Wasser, so dass - üblicher Weise unter Zusatz von Emulgatoren wie Fettalkoholsulfate, Alkaliseifen, Lecithine, Triethanolamin und dergleichen - eine O/W- oder W/O-Emulsion erhalten wird.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindung kann je nach Bedarf und Anwendungsfall, insbesondere im Hinblick auf die jeweilige Applikationsart und ob eine diagnostische und/oder

eine therapeutische Anwendung im Vordergrund stehen, in weiten Bereichen variieren und liegt im Allgemeinen im Bereich von 0,01 mMol der Verbindung pro kg Körpergewicht bis etwa 500 mMol der Verbindung pro kg Körpergewicht, vorzugsweise im Bereich von 5 bis 50 mMol der Verbindung pro kg Körpergewicht. Im Fall des diagnostischen und/oder therapeutischen Ansatzes auf der Basis von radioaktiv markierten Verbindungen kann die Menge der verabreichten Radioaktivität von der Art des Radioisotops unterschiedlich sein und z.B. variieren im Bereich von 10 MBq bis 30.000 MBq pro verabreichter Dosis, vorzugsweise im Bereich von 300 bis 20.000 MBq. Die spezifische Aktivität der zur diagnostischen Bildgebung oder zur Therapie eingesetzten radioaktiven Verbindung ist vorzugsweise ziemlich hoch. Beispielsweise beträgt die spezifische Radioaktivität mehr als $3 \cdot 10^{10}$ Bq/mMol bis $3 \cdot 10^{15}$ Bq/mMol, vorzugsweise $3 \cdot 10^{13}$ bis $2 \cdot 10^{15}$ Bq/mMol. Die jeweilige Dosis bzw. spezifische Radioaktivität kann jedoch je nach Einzelfall wahlweise angepasst werden.

Patentansprüche

1. Verbindung, die eine gegenüber dem Aromatase-Enzym inhibierende Wirkung ausübt und dadurch gekennzeichnet ist, dass sie einen steroidalalen Aromatase-Inhibitor darstellt und eine detektierbare Gruppe aufweist.
2. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung ein Molekülgerüst aufweist, das sich von Androst-4-en-, Androst-5-en-, Androsta-1,4-dien- oder Androsta-1,4,6-trien mit 3,17-dion-, -6,17-dion-, -7,17-dion, -3,6,17-trion- oder -4,7,17,19-tetraon-Gruppe sowie den Derivaten und Analoga der genannten Grundstrukturen ableitet.
3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine irreversibel inhibierende Wirkung gegenüber dem Aromatase-Enzym ausübt.
4. Verbindung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die detektierbare Gruppe eine radioaktive Gruppe ist.
5. Verbindung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die radioaktive Gruppe mindestens ein Isotop umfasst, das aus der Gruppe der radioaktiven Jodisotope oder der radioaktiven Metallisotope ausgewählt ist.
6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die detektierbare Gruppe ein magnetisch aktives Isotop umfasst.
7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die detektierbare Gruppe eine durch ESR detektierbare Gruppe ist.

8. Verbindung, die eine gegenüber dem Aromatase-Enzym inhibierende Wirkung ausübt und dadurch gekennzeichnet ist, dass sie einen steroidal Aromatase-Inhibitor darstellt und mit Jod, Bor und/oder einer Metall-chelatisierenden Gruppe oder mit einer Jod, Bor und/oder Metall-chelatisierenden Gruppe enthaltenden Struktureinheit derivatisiert ist, ausgenommen die mit Jod derivatisierte Verbindung TAN-931.
9. Verbindung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung ein Molekülgerüst aufweist, das sich von Androst-4-en-, Androst-5-en-, Androsta-1,4-dien- oder Androsta-1,4,6-trien mit 3,17-dion-, -6,17-dion-, -7,17-dion, -3,6,17-trion- oder -4,7,17,19-tetraon-Gruppe sowie den Derivaten und Analoga der genannten Grundstrukturen ableitet.
10. Verbindung gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine irreversibel inhibierende Wirkung gegenüber dem Aromatase-Enzym ausübt.
11. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur medizinischen Diagnostik.
12. Verwendung gemäß Anspruch 11, wobei die Verbindung zur Tumordiagnostik eingesetzt wird.
13. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Detektion der im Körper vorliegenden Aromatase über die an die Verbindung gebundene detektierbare Gruppe.
14. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur medizinischen Therapie.
15. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei die Verbindung zur Tumorthherapie eingesetzt wird.

20

16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 11 bis 15, wobei eine diagnostische Bestimmung auf der Basis eines auf die detektierbare Gruppe abgestimmten Bildgebungsverfahrens erfolgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/78 C07D521/00 C07J1/00 C07J71/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRUEGGEMEIER, ROBERT W. ET AL: "Biochemistry and pharmacology of 7.alpha.-substituted androstenediones as aromatase inhibitors" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY (1997), 61(3-6), 247-254 ' 1997, XP001119732 the whole document	1,2,4-6, 8,9, 11-16
X	DE 199 34 088 A (SCHERING AG) 18 January 2001 (2001-01-18) the whole document	1,2,4-6, 8,9, 11-16
X	DE 43 30 237 A (SCHERING AG) 16 March 1995 (1995-03-16) the whole document	1,2,8,9, 11-16
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2002

Date of mailing of the international search report

14/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klein, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09609

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NJAR, VINCENT C. O. ET AL: "Synthesis of 10.beta.-(1'-aziriny)estr-4-en-3,17-dione as an aromatase inhibitor" STEROIDS (1996), 61(3), 138-43 , 1996, XP004026436 the whole document ---	1-3,6, 10-16
X	US 5 866 558 A (ABUL-HAJJ YUSUF J ET AL) 2 February 1999 (1999-02-02) the whole document ---	1-3,6, 10-16
X	US 4 745 109 A (BEDNARSKI PATRICK J ET AL) 17 May 1988 (1988-05-17) the whole document ---	1-3,6, 10-16
X	WO 90 10462 A (ENDORECHERCHE INC) 20 September 1990 (1990-09-20) page 7, line 12 - line 19 ---	1-3,6, 10-16
X	US 4 289 762 A (METCALF BRIAN W ET AL) 15 September 1981 (1981-09-15) the whole document ---	1-3,6, 10-16
X	US 5 099 037 A (PEET NORTON P ET AL) 24 March 1992 (1992-03-24) the whole document ---	1-3,6, 10-16
X	LESUISSE, DOMINIQUE ET AL: "Structure-Activity Relationships of a New Family of Steroidal Aromatase Inhibitors. 1. Synthesis and Evaluation of a Series of Analogs Related to 19-[(Methylthio)methyl]androstenedione (RU54115)" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1996), 39(3), 757-72 , 1996, XP002163773 the whole document ---	1,2,6,8, 9,11-16
X	US 5 252 565 A (PEET NORTON P ET AL) 12 October 1993 (1993-10-12) the whole document ---	1,2,6,8, 9,11-16
X	US 5 086 047 A (GOURVEST JEAN-FRANCOIS ET AL) 4 February 1992 (1992-02-04) the whole document ---	1,2,6,8, 9,11-16

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/09609

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>TRINH VAN H ET AL: "CONTRIBUTION DU PARACHOR A L'ETUDE DE CORRELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE. ACTIVITE INHIBITRICE D'AROMATASE DES ANDROSTENEDIONES CONTRIBUTION OF THE PARACHOR IN QUANTITATIVE RELATIONSHIP STRUCTURE-ACTIVITY. AROMATASE INHIBITOR ACTIVITY OF ANDROSTENEDIONES" ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANCAISES, MASSON, PARIS, FR, vol. 48, no. 3, October 1990 (1990-10), pages 160-168, XP001119721 ISSN: 0003-4509 page 164</p>	1,2,6,8, 9,11-16
X	<p>EBRAHIMIAN S ET AL: "SYNTHESIS AND BIOCHEMICAL STUDIES OF 7ALPHA-SUBSTITUTED ANDROSTA-1,4-DIENE-3,17-DIONES AS ENZYME-ACTIVATED IRREVERSIBLE INHIBITORS OF AROMATASE" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 58, no. 9, September 1993 (1993-09), pages 414-422, XP001119724 ISSN: 0039-128X Seite 416 Verbindung (9)</p>	1,2,6,8, 9,11-16
X	<p>BRUEGGEMEIER R W ET AL: "7 ALPHA-SUBSTITUTED ANDROSTENEDIONES AS EFFECTIVE IN VITRO AND IN VIVO INHIBITORS OF AROMATASE" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 50, no. 1-3, 1987, pages 163-178, XP009000805 ISSN: 0039-128X page 164; table 1</p>	1,2,6,8, 9,11-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheets for further information
ISA210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

The search initially yielded a very large number of documents detrimental to novelty. This number is so large that it becomes impossible to determine a subject matter in any of the claims for which protection might justifiably be sought (PCT Article 6). For these reasons a meaningful search covering the full range of the application appears impossible. The search was therefore limited to:

the compounds as per Claims 3-5 and 7-16.

Only a few examples were cited against Claims 1, 2 and 6.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09609

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19934088	A	18-01-2001	DE 19934088 A1	18-01-2001
			AU 6684500 A	05-02-2001
			WO 0105805 A2	25-01-2001
			EP 1196427 A2	17-04-2002
DE 4330237	A	16-03-1995	DE 4330237 A1	16-03-1995
US 5866558	A	02-02-1999	NONE	
US 4745109	A	17-05-1988	NONE	
WO 9010462	A	20-09-1990	AT 128362 T	15-10-1995
			AU 5281990 A	09-10-1990
			AU 669767 B2	20-06-1996
			CA 2050291 A1	11-09-1990
			WO 9010462 A1	20-09-1990
			DE 69022722 D1	02-11-1995
			DE 69022722 T2	02-05-1996
			DK 462189 T3	20-11-1995
			EP 0462189 A1	27-12-1991
			ES 2077675 T3	01-12-1995
			HU 59836 A2	28-07-1992
			IE 62715 B1	22-02-1995
			IL 93693 A	31-01-2000
			JP 2959838 B2	06-10-1999
			JP 4504848 T	27-08-1992
			NZ 232870 A	26-01-1994
			NZ 244499 A	28-05-1999
			US 5550107 A	27-08-1996
			ZA 9001847 A	30-10-1991
US 4289762	A	15-09-1981	AT 377989 B	28-05-1985
			AT 285881 A	15-10-1984
			AU 539215 B2	13-09-1984
			AU 7236981 A	07-01-1982
			BE 889404 A1	28-12-1981
			CA 1173432 A1	28-08-1984
			CH 647532 A5	31-01-1985
			DE 3124719 A1	18-03-1982
			DK 284481 A ,B,	28-12-1981
			ES 8400449 A1	16-01-1984
			FR 2485544 A1	31-12-1981
			GB 2078750 A ,B	13-01-1982
			IE 51352 B1	10-12-1986
			IT 1171340 B	10-06-1987
			JP 1021158 B	19-04-1989
			JP 1534375 C	12-12-1989
			JP 57038798 A	03-03-1982
			NL 8103098 A	18-01-1982
			NZ 197495 A	31-01-1985
			PH 16690 A	06-01-1984
			SE 448878 B	23-03-1987
			SE 8103988 A	28-12-1981
			ZA 8104219 A	28-07-1982
US 5099037	A	24-03-1992	US 5491136 A	13-02-1996
			US 6313161 B1	06-11-2001
			AT 124417 T	15-07-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/09609

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5099037	A	AU 630008 B2	15-10-1992
		AU 6808390 A	17-10-1991
		CA 2032311 A1	21-06-1991
		CN 1052678 A ,B	03-07-1991
		DE 69020520 D1	03-08-1995
		DE 69020520 T2	30-11-1995
		DK 434020 T3	28-08-1995
		EP 0434020 A1	26-06-1991
		ES 2076286 T3	01-11-1995
		FI 906269 A	21-06-1991
		GR 3017136 T3	30-11-1995
		HU 56380 A2	28-08-1991
		IE 904597 A1	03-07-1991
		IL 96695 A	04-08-1996
		JP 2922653 B2	26-07-1999
		JP 4128297 A	28-04-1992
		KR 187781 B1	01-06-1999
		NO 905494 A ,B,	21-06-1991
		NZ 236473 A	28-04-1993
		PT 96258 A ,B	30-09-1991
		ZA 9010082 A	30-10-1991
US 5252565	A	12-10-1993	
		AT 124952 T	15-07-1995
		AU 636023 B2	08-04-1993
		AU 7378491 A	03-10-1991
		CA 2038985 A1	03-10-1991
		CN 1055365 A	16-10-1991
		DE 69111108 D1	17-08-1995
		DE 69111108 T2	18-01-1996
		EP 0450515 A2	09-10-1991
		ES 2077097 T3	16-11-1995
		FI 911529 A	03-10-1991
		HU 57232 A2	28-11-1991
		IE 911062 A1	09-10-1991
		JP 3058710 B2	04-07-2000
		JP 4253994 A	09-09-1992
		KR 186004 B1	01-04-1999
		KR 195376 B1	15-06-1999
		KR 195377 B1	15-06-1999
		NO 911236 A	03-10-1991
		NZ 237559 A	28-04-1993
		PT 97202 A	29-11-1991
		ZA 9102235 A	24-12-1991
US 5086047	A	04-02-1992	
		FR 2656310 A1	28-06-1991
		AT 136035 T	15-04-1996
		CA 2032989 A1	23-06-1991
		DE 69026225 D1	02-05-1996
		DE 69026225 T2	14-11-1996
		DK 434570 T3	06-05-1996
		EP 0434570 A2	26-06-1991
		ES 2084682 T3	16-05-1996
		GR 3019442 T3	30-06-1996
		JP 3065109 B2	12-07-2000
		JP 4120091 A	21-04-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09609

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	A61K35/78	C07D521/00 C07J1/00 C07J71/00
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 A61K C07D C07J		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BRUEGGEMEIER, ROBERT W. ET AL: "Biochemistry and pharmacology of 7.alpha.-substituted androstenediones as aromatase inhibitors" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY (1997), 61(3-6), 247-254 ' 1997, XP001119732 das ganze Dokument	1,2,4-6, 8,9, 11-16
X	DE 199 34 088 A (SCHERING AG) 18. Januar 2001 (2001-01-18) das ganze Dokument	1,2,4-6, 8,9, 11-16
X	DE 43 30 237 A (SCHERING AG) 16. März 1995 (1995-03-16) das ganze Dokument	1,2,8,9, 11-16
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
17. Dezember 2002		14/01/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Klein, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09609

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NJAR, VINCENT C. O. ET AL: "Synthesis of 10.beta.-(1'-aziriny)estr-4-en-3,17-dione as an aromatase inhibitor" STEROIDS (1996), 61(3), 138-43 , 1996, XP004026436 das ganze Dokument	1-3,6, 10-16
X	US 5 866 558 A (ABUL-HAJJ YUSUF J ET AL) 2. Februar 1999 (1999-02-02) das ganze Dokument	1-3,6, 10-16
X	US 4 745 109 A (BEDNARSKI PATRICK J ET AL) 17. Mai 1988 (1988-05-17) das ganze Dokument	1-3,6, 10-16
X	WO 90 10462 A (ENDORECHERCHE INC) 20. September 1990 (1990-09-20) Seite 7, Zeile 12 - Zeile 19	1-3,6, 10-16
X	US 4 289 762 A (METCALF BRIAN W ET AL) 15. September 1981 (1981-09-15) das ganze Dokument	1-3,6, 10-16
X	US 5 099 037 A (PEET NORTON P ET AL) 24. März 1992 (1992-03-24) das ganze Dokument	1-3,6, 10-16
X	LESUISSE, DOMINIQUE ET AL: "Structure-Activity Relationships of a New Family of Steroidal Aromatase Inhibitors. 1. Synthesis and Evaluation of a Series of Analogs Related to 19-[(Methylthio)methyl]androstenedione (RU54115)" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1996), 39(3), 757-72 , 1996, XP002163773 das ganze Dokument	1,2,6,8, 9,11-16
X	US 5 252 565 A (PEET NORTON P ET AL) 12. Oktober 1993 (1993-10-12) das ganze Dokument	1,2,6,8, 9,11-16
X	US 5 086 047 A (GOURVEST JEAN-FRANCOIS ET AL) 4. Februar 1992 (1992-02-04) das ganze Dokument	1,2,6,8, 9,11-16

	---/---	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>TRINH VAN H ET AL: "CONTRIBUTION DU PARACHOR A L'ETUDE DE CORRELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE. ACTIVITE INHIBITRICE D'AROMATASE DES ANDROSTENEDIONES CONTRIBUTION OF THE PARACHOR IN QUANTITATIVE RELATIONSHIP STRUCTURE-ACTIVITY. AROMATASE INHIBITOR ACTIVITY OF ANDROSTENEDIONES" ANNALES PHARMACEUTIQUES FRANCAISES, MASSON, PARIS, FR, Bd. 48, Nr. 3, Oktober 1990 (1990-10), Seiten 160-168, XP001119721 ISSN: 0003-4509 Seite 164</p> <p>----</p>	1,2,6,8, 9,11-16
X	<p>EBRAHIMIAN S ET AL: "SYNTHESIS AND BIOCHEMICAL STUDIES OF 7ALPHA-SUBSTITUTED ANDROSTA-1,4-DIENE-3,17-DIONES AS ENZYME-ACTIVATED IRREVERSIBLE INHIBITORS OF AROMATASE" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, Bd. 58, Nr. 9, September 1993 (1993-09), Seiten 414-422, XP001119724 ISSN: 0039-128X Seite 416 Verbindung (9)</p> <p>----</p>	1,2,6,8, 9,11-16
X	<p>BRUEGGEMEIER R W ET AL: "7 ALPHA-SUBSTITUTED ANDROSTENEDIONES AS EFFECTIVE IN VITRO AND IN VIVO INHIBITORS OF AROMATASE" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, Bd. 50, Nr. 1-3, 1987, Seiten 163-178, XP009000805 ISSN: 0039-128X Seite 164; Tabelle 1</p> <p>-----</p>	1,2,6,8, 9,11-16

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die Recherche ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl neuheitsschädlicher Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich der Patentansprüche unmöglich. Die Recherche wurde daher beschränkt auf:

Die Verbindungen gemäß Ansprüche 3-5,7-16.

Nur einige Beispiele wurden gegen Ansprüche 1,2,6 zitiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09609

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19934088	A	18-01-2001	DE	19934088 A1	18-01-2001
			AU	6684500 A	05-02-2001
			WO	0105805 A2	25-01-2001
			EP	1196427 A2	17-04-2002
DE 4330237	A	16-03-1995	DE	4330237 A1	16-03-1995
US 5866558	A	02-02-1999	KEINE		
US 4745109	A	17-05-1988	KEINE		
WO 9010462	A	20-09-1990	AT	128362 T	15-10-1995
			AU	5281990 A	09-10-1990
			AU	669767 B2	20-06-1996
			CA	2050291 A1	11-09-1990
			WO	9010462 A1	20-09-1990
			DE	69022722 D1	02-11-1995
			DE	69022722 T2	02-05-1996
			DK	462189 T3	20-11-1995
			EP	0462189 A1	27-12-1991
			ES	2077675 T3	01-12-1995
			HU	59836 A2	28-07-1992
			IE	62715 B1	22-02-1995
			IL	93693 A	31-01-2000
			JP	2959838 B2	06-10-1999
			JP	4504848 T	27-08-1992
			NZ	232870 A	26-01-1994
			NZ	244499 A	28-05-1999
			US	5550107 A	27-08-1996
			ZA	9001847 A	30-10-1991
US 4289762	A	15-09-1981	AT	377989 B	28-05-1985
			AT	285881 A	15-10-1984
			AU	539215 B2	13-09-1984
			AU	7236981 A	07-01-1982
			BE	889404 A1	28-12-1981
			CA	1173432 A1	28-08-1984
			CH	647532 A5	31-01-1985
			DE	3124719 A1	18-03-1982
			DK	284481 A ,B,	28-12-1981
			ES	8400449 A1	16-01-1984
			FR	2485544 A1	31-12-1981
			GB	2078750 A ,B	13-01-1982
			IE	51352 B1	10-12-1986
			IT	1171340 B	10-06-1987
			JP	1021158 B	19-04-1989
			JP	1534375 C	12-12-1989
			JP	57038798 A	03-03-1982
			NL	8103098 A	18-01-1982
			NZ	197495 A	31-01-1985
			PH	16690 A	06-01-1984
			SE	448878 B	23-03-1987
			SE	8103988 A	28-12-1981
			ZA	8104219 A	28-07-1982
US 5099037	A	24-03-1992	US	5491136 A	13-02-1996
			US	6313161 B1	06-11-2001
			AT	124417 T	15-07-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/09609

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5099037 A		AU 630008 B2	15-10-1992
		AU 6308390 A	17-10-1991
		CA 2032311 A1	21-06-1991
		CN 1052678 A , B	03-07-1991
		DE 69020520 D1	03-08-1995
		DE 69020520 T2	30-11-1995
		DK 434020 T3	28-08-1995
		EP 0434020 A1	26-06-1991
		ES 2076286 T3	01-11-1995
		FI 906269 A	21-06-1991
		GR 3017136 T3	30-11-1995
		HU 56380 A2	28-08-1991
		IE 904597 A1	03-07-1991
		IL 96695 A	04-08-1996
		JP 2922653 B2	26-07-1999
		JP 4128297 A	28-04-1992
		KR 187781 B1	01-06-1999
		NO 905494 A , B ,	21-06-1991
		NZ 236473 A	28-04-1993
		PT 96258 A , B	30-09-1991
		ZA 9010082 A	30-10-1991
US 5252565 A	12-10-1993	AT 124952 T	15-07-1995
		AU 636023 B2	08-04-1993
		AU 7378491 A	03-10-1991
		CA 2038985 A1	03-10-1991
		CN 1055365 A	16-10-1991
		DE 69111108 D1	17-08-1995
		DE 69111108 T2	18-01-1996
		EP 0450515 A2	09-10-1991
		ES 2077097 T3	16-11-1995
		FI 911529 A	03-10-1991
		HU 57232 A2	28-11-1991
		IE 911062 A1	09-10-1991
		JP 3058710 B2	04-07-2000
		JP 4253994 A	09-09-1992
		KR 186004 B1	01-04-1999
		KR 195376 B1	15-06-1999
		KR 195377 B1	15-06-1999
		NO 911236 A	03-10-1991
		NZ 237559 A	28-04-1993
		PT 97202 A	29-11-1991
		ZA 9102235 A	24-12-1991
US 5086047 A	04-02-1992	FR 2656310 A1	28-06-1991
		AT 136035 T	15-04-1996
		CA 2032989 A1	23-06-1991
		DE 69026225 D1	02-05-1996
		DE 69026225 T2	14-11-1996
		DK 434570 T3	06-05-1996
		EP 0434570 A2	26-06-1991
		ES 2084682 T3	16-05-1996
		GR 3019442 T3	30-06-1996
		JP 3065109 B2	12-07-2000
		JP 4120091 A	21-04-1992

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/020294 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 35/78,
C07D 521/00, C07J 1/00, 71/00

MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09609

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. August 2002 (28.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 41 937.6 28. August 2001 (28.08.2001) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SCHMIDT, Alfred [DE/DE]; Siebenschön 17,
22529 Hamburg (DE). WIELAND, Heinrich [DE/DE]; In
der Wiehre 13, 79271 St. Peter (DE).

(74) Anwälte: PRÜFER, Lutz, H. usw.; Prüfer & Partner GbR,
Harthausen Strasse 25d, 81545 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 17. April 2003

(15) Informationen zur Berichtigung:

siehe PCT Gazette Nr. 16/2003 vom 17. April 2003, Sec-
tion II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AROMATASE MARKING

(54) Bezeichnung: MARKIERUNG DER AROMATASE

(57) Abstract: The invention relates to compounds having an inhibiting effect in relation to aromatase enzyme and at least one detectable group. Said compounds are particularly suitable for medical diagnosis and/or therapy, especially of tumor diseases and more particularly breast tumors.

(57) Zusammenfassung: Es werden Verbindungen beschrieben, die eine gegenüber dem Aromatase-Enzym inhibierende Wirkung ausüben und mindestens eine detektierbare Gruppe aufweisen. Solche Verbindungen eignen sich ausgezeichnet zur medizinischen Diagnostik und/oder zur Therapie, insbesondere bei Tumorerkrankungen und vor allem beim Brusttumor.



WO 03/020294 A1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)